Med 178

Der Rheumatismus unter besonderer Berücksichtigung elektrophoretischer Serumeiweißuntersuchungen primär-chronischer Polyarthritiker unter Goldbehandlung

Krüger

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548107_0065

Aus der I. Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses
Hamburg-Eilbek
(ehem. Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Paul Happel)

Der Rheumatismus unter besonderer Berücksichtigung elektrophoretischer Serumeiweißuntersuchungen primär-chronischer Polyarthritiker unter Goldbehandlung

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Edit Krüger
aus Pribbernow, Kreis Cammin in Pommern

Hamburg 1961

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 27. 10. 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. Malorny

Referent: Priv.-Doz. Dr. Kuhlencordt

Korreferent: Professor Dr. Bartelheimer

INHALTSVERZEICHNIS

I. Rheumatismus — ein soziales Problem 5

II. Geschichtlicher Überblick bis zur Jahrhundertwende 9

III. Ätiologisch-pathogenetische Betrachtungen der Rheuma-Erkrankungen mit Forschungsergebnissen bis zur Gegenwart 12

IV. Klassifizierung der rheumatischen Erkrankungen 18

V. Die primär-chronische Polyarthritis 20

1. Definition 20

2. Pathologie 21

3. Klinik der primär-chronischen Polyarthritis 21

4. Therapie der primär-chronischen Polyarthritis 24

a) Allgemeine Therapie 24

b) Die Goldtherapie 25

5. Serumelektrophoretische Eiweißuntersuchungen bei chronischer Polyarthritis 32

VI. Zusammenfassung 42

Literaturverzeichnis 44

Lebenslauf 47

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I. Rheumatismus — ein soziales Problem

Die Bedeutung, die die Rheuma-Erkrankungen in sozialökonomischer Hinsicht sowohl für den Staat als Versicherungsträger als auch für die Wirtschaft hinsichtlich des Arbeitseinsatzes haben, ist erst in den letzten 20 Jahren durch Erhebungen von Statistiken klar zum Ausdruck gekommen. Während die Tuberkulose schon seit langem als „Volkskrankheit" angesehen worden ist und ihre Bekämpfung vom Staat durch entsprechende Richtlinien gesetzmäßig verankert wurde, wobei die Frage der Kostenregelung durch die Rentenversicherungsträger gelöst ist, steht man bei der Bekämpfung der rheumatischen Erkrankungen noch vielen ungelösten Aufgaben gegenüber.

Das Studium sowohl der inländischen als auch ausländischen einschlägigen Literatur läßt deutlich erkennen, daß der Rheumatismus heute ebenfalls als „Volkskrankheit" anzusehen ist. Statistische Erhebungen ergeben den Beweis, daß die rheumatischen Erkrankungen zunehmen. Bedingt durch den Charakter und den Verlauf der Erkrankungen kommt es sehr häufig zur frühzeitigen Dauerinvalidisierung der Patienten. Für die Gesamtbevölkerung bedeutet diese Tatsache eine zusätzliche Belastung. Krankenkassenstatistiken aus dem Bundesgebiet von 1949 besagen nach Professor *Bauer:*[1])

„Es entfallen auf Rheuma 7,5 % aller Erkrankungsfälle (Arbeitsunfähigkeitsfälle) und 6,1 % der Gesamtzahl der Krankheitstage. Rechnet man noch ein Drittel aller Herzkrankheiten, die man als Rheumafolge ansehen muß, hinzu, so entfallen 8,5 % der Arbeitsunfähigkeitsfälle und fast 8 % der Krankheitstage auf die rheumatischen Erkrankungen. Folgende Zahlen lassen die volkswirtschaftliche Bedeutung dieser Erkrankung erkennen: In einem Ortskrankenkassenbereich von mehr als 2,5 Millionen Mitgliedern wurden 1950 etwa 50 000 Fälle von Arbeitsunfähigkeit wegen Rheuma mit zusammen 1,2 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen nachgewiesen. Dies entspricht einem Arbeitsausfall von 3300 Personen im Jahr. Schließt man noch ein Drittel der Herzkrankheitsfälle mit ein, käme es zu folgender Relation: 55 000 Erkrankte mit 1,5 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen; dies entspricht einem Arbeitsausfall von 4350 Menschen. Übertragen auf das Bundesgebiet würden sich in 1 Jahr etwa folgende Ziffern ergeben: 400 000 Rheuma-Erkrankte mit 9,2 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen und einem Arbeitsausfall von 27 000 Personen. Nicht berücksichtigt sind hierbei die Zahlen der rheumaerkrankten Rentner, Kriegshinterbliebenen, Familienangehörigen und der wegen Rheuma invalidisierten Rentner, so daß im gesamten Bundesgebiet mit ca. 1,5 Millionen Rheumakranken gerechnet werden muß."

Laut Statistik des Bundesverbandes der Ortskrankenkassen entfielen von allen Erkrankungsfällen auf rheumatische Erkrankungen 1955 = 13,5 %; 1956 = 14,6 %; 1957 = 11,9 %.

In einem Referat auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie in Bad Pyrmont vom 7. bis 8. Oktober 1950 hat Professor *Bauer* (Bundesarbeitsministerium)[2]) folgende Vergleichszahlen angegeben:

1935

Invalidität wegen Tbc	= 9 %		
Invalidität wegen Rheuma	= 10,5 %		
durchschnittlich bezogen die Tbc.-Kranken		7	Jahre Rente,
die Rheuma-Kranken		11	Jahre Rente.

1938

bereits	Männer	13	Jahre Rente,
	Frauen	16,1	Jahre Rente,
gegenüber Tbc	Männer	5,4	Jahre Rente,
	Frauen	7,4	Jahre Rente.

In der SCHWEIZ kommen nach Professor *Böni*[3]) auf 1 Tbc-Fall rund 36 Rheuma-Fälle. Von 1925 bis 1935 entfielen 21 % der Gesamtkrankheitsfälle auf rheumatische Erkrankungen, nach *Bruck*[4]) sogar ca. 1/3 der Gesamterkrankungen. Pro Kopf der Bevölkerung mußten für Tbc-Kranke 15 Franken, für Rheuma-Kranke 85 Franken ausgegeben werden.

In AMERIKA waren nach einer Statistik des United Public Health Service 1937 6 850 000 Personen von 127 Millionen = 5 % der Bevölkerung der USA an Rheuma erkrankt. Nach *Comroe*[5]) sind rheumatische Erkrankungen verbreiteter als Tbc, Diabetes, Krebs und Herzkrankheiten zusammengenommen. *Woolsey*[6]) weist darauf hin, daß es in den USA ca. 10 Millionen Rheuma-Kranke gibt, von denen ca. 190 000 totalinvalidisiert und 1 143 000 halbinvalidisiert sind mit einem Arbeitsausfall von ca. 5 Monaten. 50 % der Rentner sind unter 45 Jahre alt, und *Hollander*[7]) gibt an, daß die Rheuma-Erkrankungen bei Familien mit einem Jahreseinkommen unter 1000 Dollar doppelt so häufig sind als bei einer Vergleichsgruppe mit Jahreseinkommen von 3000 Dollar und 3½mal so häufig als bei noch höherem Einkommen (schlechte Wohn- und Arbeitsverhältnisse etc.). Man rechnet in den USA jährlich mit ca. 100 Millionen Dollar Behandlungskosten allein für Rheuma-Erkrankungen.

Für ENGLAND und WALES werden die Morbiditätsziffern der gesamten Bevölkerung zwischen dem 15. und 64. Lebensjahr mit 3,17 % und mit 2,3 % für SCHOTTLAND angegeben.

In DÄNEMARK betrug die Rheuma-Morbidität 1946/47 ca 16 %, in HOLLAND 1951/52 ca. 18,5 % der Gesamterkrankungen. Ähnliche statistische Erhebungen liegen lt. *Moll*[8]) aus FRANKREICH und ÖSTERREICH vor.

Dieser kleine Überblick aus der Vielzahl statistischer Erhebungen läßt deutlich erkennen, daß es sich bei den rheumatischen Erkrankungen um ein ernstes Problem sozialmedizinischer und sozialökonomischer Natur handelt. Mit ca. 10—20 % aller Erkrankungsfälle stellen sie die größte Krankheitsgruppe dar.

Um dieser Volkskrankheit tatkräftg entgegenzuwirken, haben sich in allen Ländern Gremien gebildet, die z. T. auch auf internationaler Ebene zum Wohle der Rheuma-Kranken zusammenarbeiten. In Deutschland bemühen sich die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, die Landesversicherungsanstalten, die Verbände der Krankenversicherungen und Landesvertrauensärzte gemeinsam um die Lösung dieses Problems. Sie alle trafen sich am 6. und 7. 4. 1951 zu einer Rheumatagung in Bad Kreuznach, an der auch die maßgebenden Vertreter des Bundesarbeitsministeriums und ein offizieller Vertreter der Ärzteschaft teilnahmen. Auf dieser Tagung wurden die sogenannten „Kreuznacher Richtlinien" erarbeitet.

Die Forderung, die der Präsident des Deutschen Bäderverbandes, Ministerialrat Prof. Dr. *Bauer*[9]) vom Bundesarbeitsministerium, auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie vom 8. bis 10. 10. 1950 in Bad Pyrmont aufgestellt hatte, wurde gebilligt:

„Eine umfassende Organisation ist erforderlich, die Ärzte, Krankenhäuser, Heilbäder und Versicherungsträger unter Führung der Rentenversicherungsträger zu gemeinsamer Arbeit zusammenschließt.

Zu fordern sei:

die Früherfassung des Rheumakranken, die richtige Diagnosestellung, die stationäre Spezialbehandlung in einer Rheuma-Klinik, der die erforderlichen Fachdisziplinen, die für die Mitbegutachtung des Rheuma-Kranken notwendig sind, zur Verfügung stehen;

die Nachuntersuchung mit Begutachtung bezügl. eventuell zu wiederholender Kuren, die fürsorgerische und soziale Betreuung, die sich eventuell vorbeugend auf die Arbeitsplatzverhältnisse auswirken soll oder auch bei nötiger Umschulung behilflich ist; weiter wissenschaftliche Auswertung der gesamten Erfahrungen, Schulung von Ärzten und Vertrauensärzten, die am besten Rheuma-Spezialisten sein sollen."

Nicht zuletzt ist die Aufklärung der Bevölkerung selbst durch Vorträge, Radio- und Fernsehsendungen sowie durch aufklärende Hinweise in der Presse von Wichtigkeit. Während es bereits kostenlose Krebsberatungen gibt, die von der Allgemeinheit prophylaktisch in Anspruch genommen werden, müßte es auch Rheumaberatungsstellen geben, die von bereits Erkrankten, d. h. von solchen Patienten, bei denen sich erste Symptome rheumatischer Erkrankungen zeigen, aufgesucht werden könnten. Da ein großer Prozentsatz der Herzfehler auf in der Kindheit durchgemachte akute Polyarthritis (rheumatisches Fieber) zurückzuführen ist, sollten sowohl die Kinderärzte als auch Schulärzte, Fürsorgerinnen und Jugendleiterinnen der Kinderheime in dieser Hinsicht besonders geschult werden.

II. Geschichtlicher Überblick bis zur Jahrhundertwende

Der Begriff „Rheuma" ist bereits in der Antike bekannt. Ursprünglich war man der Auffassung, daß es bei dieser Erkrankung zu einem „Fluß auf die Gelenke" aus dem Gehirn als dem Zentralorgan für die Krankheitsentstehung käme. Während *Hippokrates* (460 bis 375 v. Chr.)[10]) den Ausdruck „Arthritis" gebraucht, erscheint bei *Galen*[11]) (129 bis 201 n. Chr.) daneben bereits das Wort „Rheumatismus". Er unterscheidet im übrigen schon deutlich zwischen der „Podagra" und der „chronischen Arthritis". Bei ihm findet sich bereits auch die Feststellung, daß Frauen häufiger als Männer von der Krankheit befallen werden und daß die Krankheitsbereitschaft der Frau besonders in die Zeit des Klimakteriums fällt. Diese Beobachtung muß uns in Erstaunen versetzen, wenn wir die Entwicklung der Rheumaforschung betrachten, die einen kausalen Zusammenhang zwischen Rheuma-Erkrankung und Hormonhaushalt immer mehr erkennen ließ. *Galen* weist darauf hin, daß ungünstige Witterungseinflüsse von maßgeblicher Bedeutung sind. Im Zeichen der Humoralpathologie bestand die Therapie im Altertum im Purgieren, Erbrechen, Schwitzen, Schröpfen und Ableiten auf die Haut. Außerdem verabreichte man diätetische Kost und riet zu mäßigem Lebenswandel. In Ostasien behandelte man die rheumatischen Erkrankungen schon Jahrtausende vor unserer Zeitrechnung mit Akupunktur und Moxibustion als ableitende Hautreflextherapie — wahrscheinlich entsprechend den uns heute bekannten Head'schen Zonen. Bei der Moxibustion werden Hautbrandwunden über die krankhaft schmerzenden Körperpartien gesetzt durch kleine Zäpfchen, die aus einer Art Schafgarbe gedreht und dann mit Salpetersäure versetzt und angezündet werden. Bei der Akupunktur verwendet man feine Nadeln verschiedener Größe und aus verschiedenem Material, eine Behandlungsart, die sich bis auf die heutige Zeit erhalten hat und von der westlichen Welt, wenn auch unter anderen therapeutischen Gesichtspunkten, heute wieder z. T. ausgeübt wird.

Ausgangs des Mittelalters erfuhr die Rheumabehandlung durch *Paracelsus* (1493—1541)[12]) eine grundlegende Wandlung. Angeregt durch seine weiten Reisen in verschiedene Länder, interessierte er sich für die Heilmethoden, die dort sowohl von Ärzten als auch von Laien angewandt wurden. Er stellte folgendes Behandlungsschema auf:

1. Innerlich zu verabfolgende Medikamente zur allgemeinen Umstimmung mit anschließender Ausscheidung der mobilisierten Säfte.
2. Äußere Behandlung der erkrankten Körperstellen durch Salben und Pflasteranwendungen, um die versteiften Gelenke wieder beweglicher zu machen.
3. Schröpfen, Setzen von künstlichen Ausschlägen, Blasenzug, Kauterisieren und Öffnen der Haut, um die geschädigten Körpersäfte abzuleiten.

Zu gleicher Zeit spielte die Alchemie eine große Rolle, und so mag es nicht verwundern, wenn diese Künste auch in der Therapie verschiedener Erkrankungen Eingang fanden. Während vorher pflanzliche Heilmittel verwendet wurden, führte *Paracelsus* erstmalig die Behandlung mit Schwermetallen wie Quecksilber und Antimon ein sowie mit Gold, das er in einer organischen kolloidalen Verbindung verabfolgte. Er soll damit erstaunlich gute Erfolge erzielt haben. Zum Schwitzen, Abführen und Erbrechen gab man vor allem Brechweinstein, das in geringer Dosierung auch antiphlogistisch wirken sollte.

In der zweiten Hälfte des 16. Jahrhunderts tritt der Franzose *Paré*[13]) in der Rheumabehandlung hervor. Er nahm als Ursache einen „scharfen Virus" an, welcher durch abnorme Stoffwechselprodukte entstehen sollte. Erbliche Veranlagung, Überschuß an Körpersäften und Unterdrückung habitueller Ausscheidungen spielen bei ihm für die Entstehung des Rheumatismus eine Rolle. Auch bringt er bereits abgelaufene Infektionskrankheiten mit der chronischen Arthritis in Zusammenhang und stimmt mit *Hippokrates* und *Galen*[11]) überein, daß eine vorzeitige Menopause oder Hypomenorrhoe die chronische Arthritis begünstige. Guillaume *Baillou*[14]) (Ballonius, 1538—1615) unterscheidet deutlich zwischen Gicht und Rheumatismus, faßt letzteren als Allgemeinerkrankung auf und erkennt ungünstige Witterungseinflüsse für die Entstehung des Rheumatismus als bedeutsam an.

Wie *Paracelsus* weist *Poterius*[15]) (Pottier) in seinem Buch „Opera omnia practica et chymica" darauf hin, daß die Radikalkur des Podagra hauptsächlich in schweißtreibendem Gold besteht. Er führt aus, daß bei dieser Krankheit gewöhnliche Heilmittel nicht stark genug seien, vielmehr solche aus dem Bereich der Metalle genommen werden müßten: „indem dieses Mittel den Lymphstrom stark in Bewe-

gung setzt, beseitigt es alle Obstruktionen in ausgezeichneter Weise". Über Herzklappenfehler bei Polyarthritis berichtet *Jenner* (1749 bis 1823)[16]). Jedoch erst der Pariser Arzt Jean Baptist *Bouillaud* (1796 bis 1881)[17]) nimmt die Endocarditis in den rheumatischen Formenkreis mit auf. Nach ihm wird in Frankreich der akute Rheumatismus als die „Bouillaud'sche Krankheit" benannt. Weiter haben sich um die Erforschung der Polyarthritis verdient gemacht der Londoner Kinderarzt *Still*[18]), *Strümpell*[19]), Pierre *Marie*[20]) und *Bechterew*[21]), sie berichten fast gleichzeitig über die Spondylarthritis ankylopoetica.

Im 19. Jahrhundert kommen neben Mitteln zur Hebung des Allgemeinzustandes und ableitenden Maßnahmen weiterhin Antimon- und Quecksilberpräparate zur Anwendung. Nach der Entdeckung des Tb-Bazillus wurde von einigen Autoren dieser bereits damals als Erreger der Polyarthritis mit in Erwägung gezogen (besonders in Frankreich von *Poncet* und *Lériche*[22]).

III. Ätiologisch-pathogenetische Betrachtungen der Rheuma-Erkrankungen mit Forschungsergebnissen bis zur Gegenwart

Mitte des vorigen Jahrhunderts begründete *Virchow*[23]) die Zellular-Theorie, wodurch die bisher beschrittenen Wege der Humoralpathologie weitgehend verlassen wurden. Die Entdeckung zahlreicher Bakterien als Erreger bestimmter Krankheiten um die Jahrhundertwende ließ die Vermutung aufkommen, daß auch der Rheumatismus durch einen spezifischen Erreger entstehe bzw. eine Infektion als Wegbereiter vorausgegangen sein müsse. Doch trotz intensiver Forschung ist es bis heute noch nicht gelungen, einen spezifischen Rheumabazillus zu finden. *Aschoff*[24]), *Geipel*[25]), *Rössle*[26]), *Klinge*[27]), *Gräff*[28]) u. a. versuchten, durch histopathologische Untersuchungen der Ätiologie der rheumatischen Erkrankungen näherzukommen. Die Arbeiten wurden durch v. *Albertini*[29]) und *Randerath*[30]) in bezug auf die allergische Genese erweitert. L. *Aschoff*[24]) entdeckte 1904 und kurz nach ihm *Geipel*[25]) die nach ihnen benannten „Aschoff-Geipel'schen Knötchen = „Noduli rheumatici". Es handelt sich bei diesen Granulomen um eine gefäßgebundene Zellwucherung, die Riesenzellen und im Inneren auch Nekrose aufweisen können. Die Granulome kommen hauptsächlich vor im perivaskulären Bindegewebe des Herzmuskels, im Gewebe der Herzklappen, in den subendokardialen und epikardialen Schichten, in der Adventitia der großen Gefäße, im peritonsillären Gewebe und dem des Waldeyer'schen Rachenringes und in den verschiedenen Teilen des Bewegungsapparates. *Klinge*[27]) beobachtete demgegenüber vor Auftreten des Granuloms einen Quellungsprozeß in den Bindegewebsfasern mit hyalinfibrinoider Umwandlung und anschließender Vernarbung. Dieses Stadium wird von ihm als „rheumatisches Frühinfiltrat" bezeichnet. Nicht immer kommt es danach zur Granulombildung. Es lassen sich somit drei Stadien unterscheiden: rheumatisches Frühinfiltrat, rheumatisches Granulom und Narbe.

Von *Aschoff*[24]) wird die Ansicht vertreten, daß es sich bei dem Granulom um eine spezifisch rheumatische Zellwucherung handelt, die durch einen spezifischen Erreger hervorgerufen wird. Demgegenüber sind *Klinge*[27]) und *Rössle*[26]) aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen zu folgendem Schluß gekommen, dem sich auch *Weintraud*[31]) aufgrund seiner klinischen Erfahrungen anschließt: Es handelt sich bei dem rheumatischen Granulom um eine hyperergische Reaktions-

phase eines sensibilisierten Organismus, wobei die sensibilisierende Noxe unspezifisch ist.

Rössle[26]) und *Klinge*[27]) hatten tierexperimentell durch Reinjektion eines sensibilisierten Tieres unabhängig vom Ort der Injektion am Herzmuskel und an den Gefäßen Gewebsveränderungen hervorgerufen können, die denen beim menschlichen Rheumatismus sehr ähnlich waren.

Pässler[32]) stellte 1909 die Fokus-Theorie auf, die besagt, daß es von einem Herd, dem Fokus, auf haematogenem oder lymphogenem Wege zur Streuung von Keimen kommen kann, die nun an den verschiedensten Körperteilen oder Organen eine Herdreaktion hervorrufen können. Als Allergene, die den Organismus durch wiederholte Einwirkungen sensibilisieren, können die Bakterien selbst oder ihre Toxine oder durch sie zerstörte körpereigene Gewebszerfallsprodukte in Frage kommen. Letztere Auffassung vertritt *Klinge*. Nach *Grumbach*[33]) wird angenommen, daß jeder Erwachsene in der gemäßigten Zone Träger mindestens eines, meist aber mehrerer Herde ist. Als Fokus kommen vor allem in Frage: der Nasen-Rachenraum, Gebiß, Bronchiektasen, Gallenblase, Appendix, Adnexe, Fremdkörper. Nach *Slauck*[34]) rufen die Toxine Schädigungen des Kapillarapparates und durch Eindringen über perineurale Lymphscheiden in den Liquor Schädigungen bestimmter Ganglienzellen hervor. So erklärt er z. B. die fibrillären Muskelzuckungen.

Daß die Streptokokken, und zwar vor allem die Beta-haemolysierenden Streptokokken der Gruppe A (A-Streptokokken), für den Menschen pathogen sind, wird heute von der Mehrzahl der Autoren bestätigt. In Tierversuchen ist es gelungen, durch wiederholte Injektionen von A-Streptokokken im Blut des Tieres Antikörper zu erzeugen, die durch Teste nachgewiesen werden können. Da dem akuten rheumatischen Fieber in der Regel eine Angina vorausgeht, die durch A-Streptokokken hervorgerufen wird, nimmt man an, daß sie die Urheber bzw. Wegbereiter für die rheumatische Erkrankung sind. Das immunbiologische Verhalten der Streptokokken betreffs Antigenbildung und ihre Fähigkeit, Anreiz zu geben zur Antikörperbildung, ist in letzter Zeit von vielen Forschern beschrieben worden. Wir wissen heute, daß die Streptokokken das Streptolysin 0, die Streptokinase und die Hyaluronidase bilden. Letztere wird von der Kapsel der haemolysierenden Streptokokken gebildet. Sie hemmt die Aktivität der Hyaluronsäure, die als Stützsubstanz im Bindegewebe und in der Gelenkflüssigkeit deren Viskosität bestimmt, und begün-

stigt und ermöglicht das Eindringen der Streptokokken ins Gewebe (Dysfermentie). Der befallene Organismus reagiert nun mit Bildung von Antistreptolysin 0, Antihyaluronidase und Antistreptokinase. Die zur Zeit üblichen Testuntersuchungen, die differentialdiagnostisch zwischen akuter und primär chronischer Polyarthritis eine Rolle spielen, sind:

1. der Antistreptolysin-0-Titer Test;
2. der Waaler-Rose-Test und Latex-Fixations-Test zum Nachweis des Rheumafaktors.
   Bei dem Rheumafaktor handelt es sich um ein makromolekulares Gammaglobulin, von dem noch nicht feststeht, ob es sich um einen Antikörper oder um einen dem Komplementsystem nahestehenden Faktor handelt. Der Rheumafaktor hat die Eigenschaft, mit normalem Gammaglobulin zu reagieren, worauf der serologische Nachweis dieses Proteins beruht;
3. der Latex-C-reaktive Protein-Test.
   Es handelt sich um den Nachweis eines antikörper-ähnlichen Eiweißkörpers, der besonders in der akuten Phase der Erkrankungen auftritt. Er läßt sich aber nur im therapiefreien Stadium nachweisen, da die antirheumatische Medikation die Bildung des C-reaktiven Proteins hemmt.

Kurze differentialdiagnostische Übersicht über das Verhalten der drei Teste nach einer Tabelle der Behringwerke AG, Marburg

Krankheitsbild	Anti-streptolysin O	Rheuma-faktor	C-reakt. Protein
Polyarthritis rheumatica acuta („Rheumatic fever")	stark erhöht	negativ	stark positiv
Primär-chronische Polyarthritis rheumatica	normal	stark positiv	geleg. positiv
Sekundär-chron. Polyarthritis rheumatica	meist erhöht	negativ	meist positiv
Rheumatische Carditis	stark erhöht	negativ	positiv
Morbus Bechterew	meist erhöht	geleg. positiv	geleg. positiv

Die infektiös-allergische Genese der rheumatischen Erkrankungen fand weiter durch die bahnbrechenden Ergebnisse bei der Erforschung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems von *Selye*[35]), *Hensch*[36]), *Kendall*[36]) u. a. auf humoralendokrinologischem Gebiet eine wesentliche Erweiterung. Durch Störung des hormonalen Gleichgewichts zwischen Nebennierenrinde und Hypophyse kommt es zur erhöhten Quellungsbereitschaft, zur trüben Schwellung und fibrinoiden Verquellung der Gewebe, und zwar nimmt man z. Z. an, daß es die Glucocorticoide und Mineralcorticoide sowie die 17-Ketosteroide der Nebennierenrinde und das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) des Hypophysenvorderlappens sind, die hierfür verantwortlich gemacht werden müssen.

Es gelang *Selye* und Mitarbeitern[35]) durch Verabreichung von unphysiologisch hohen Dosen Desoxycorticosteronacetat und kochsalzreicher Nahrung „rheumaspezifische Gewebsveränderungen" auszulösen. Doch auch mit Gamma-Globulin und auch mit Hyaluronidase kann man die gleiche Reaktion hervorrufen, so daß auch die Dyscortie genetisch nicht als rheumaspezifisch angesehen werden kann. Das ACTH des Hypophysenvorderlappens bewirkt eine vermehrte Ausschüttung des Cortisons der Nebennierenrinde. Cortison selbst übt eine hemmende Wirkung auf entzündliche Mesenchymvorgänge aus sowie auf allergische Reaktionen und Durchlässigkeit der Gefäße. Als Antagonist des ACTH ist das Wachstums- oder somatotrope Hormon (STA) anzusehen, das die entzündlichen Reaktionen im Mesenchym direkt fördern kann, ohne Einfluß der Nebennierenrinde. *Selye*[37]) zählt den Rheumatismus neben den Kollagenkrankheiten zu den Adaptionskrankheiten. Durch verschiedenartige Reize = Stress (z. B. chemisch, mechanisch, thermisch oder bakteriotoxisch ausgelöst) kommt der Organismus in das 1. Stadium: die Alarmreaktion mit Schock und Gegenschock-Stadium. Die Schockphase ist vielseitig gekennzeichnet mit Tachykardie, Hypotonie, Hypothermie, Anurie, Ödemen, Hypoglykämie, Hypochlorämie, Azidosis, Anstieg des Adrenalin- und Noradrenalinspiegels, Thrombocytenanstieg, herabgesetzter Blutungs- und Gerinnungszeit. Es kommt über eine vermehrte Bildung von ACTH sekundär zur vermehrten Ausscheidung von corticoiden Hormonen der NNR, die sich in der Gegenschockphase auswirkt. Allmählicher Übergang in das 2. Stadium der erhöhten Resistenz. Durch dauernde Einwirkung unspezifischer schädigender Noxen hat sich der Organismus adaptiert. Das 3. Stadium — das Erschöpfungsstadium — tritt ein, wenn die schädigenden Einwirkun-

gen anhalten und die Widerstandskraft nachläßt. Die Kollagenkrankheiten sollen dieser Phase entsprechen.

Den humoralen Veränderungen der entzündlichen rheumatischen Erkrankungen geht nach *Hartmann*[38]) eine Permeabilitätssteigerung voraus, deren Ursache möglicherweise in der Dysfermentie nach *Hartmann*[39]) oder nach *Selye* in der Dyscortie zu suchen ist. Als dritte wesentliche Komponente im humoralen Geschehen des entzündlichen Rheumatismus ist die Dysproteinämie anzusehen. Ob diese nur Folge der Dysfermentie oder Dyscortie ist, oder ob sie selbst einen ätiologisch-pathogenetischen Teilfaktor im entzündlich-rheumatischen Geschehen darstellt, wissen wir heute noch nicht.

Auf Grund der verschiedenen Molekulargröße und Ladung der Serumeiweißkörper und darauf zurückzuführender verschiedener Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld ist eine Trennung der einzelnen Eiweißfraktionen möglich. Somit hat die Elektrophorese in der Klinik eine erhebliche Bedeutung gewonnen, zumal sie nicht nur gestattet, quantitative Veränderungen der einzelnen Proteine gegenüber ihren Normalwerten festzustellen, sondern es auch ermöglicht, diese Veränderungen im Verlaufe einer Erkrankung zu verfolgen.

Bei den rheumatischen Erkrankungen ist der Gesamteiweißgehalt im allgemeinen normal. Es besteht aber fast immer eine erhebliche Hypalbuminämie bei gleichzeitiger Globulinerhöhung. Beim rheumatischen Fieber und auch in akuten Phasen chronisch-rheumatischen Geschehens ist vorwiegend die Alpha-Fraktion erhöht, während im chronisch verlaufenden Prozeß die Gamma-Globuline stark vermehrt sind. Elektrophoretische Verlaufskontrollen haben dieses bestätigt (*Kukowka*[40]) und eigene Untersuchungen).

Die durch die Elektrophorese gewonnene Auftrennung der Serumprotein-Gemische kann noch zusätzlich durch die Immun-Elektrophorese (serologischer Präzipitationstest) erweitert werden. In der akuten Phase (Schubsituation) sind Veränderungen im Bereich der $Alpha_1$-, $Alpha_2$- und Gamma-Globuline gefunden worden. Sie lassen einen differentialdiagnostischen Schluß unter den rheumatischen Erkrankungen jedoch nicht zu, da keine kennzeichnenden Unterschiede bestehen (*Cleve*[41]). Für klinische Routine-Diagnostik ist diese komplizierte Untersuchungsmethode nicht geeignet, jedoch gibt sie tieferen Einblick in den differenzierteren Aufbau der Serum-Eiweiß-Körper und kann somit zur Klärung der Pathogenese des Rheumatismus beitragen.

Von den indirekten Methoden zum Nachweis einer Eiweißverschiebung und damit zur Beurteilung von Rheuma-Kranken sind neben der Elektrophorese die gebräuchlichsten:

1. die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), die am stärksten durch den Fibrinogengehalt beeinflußt wird;
2. das Weltmann'sche Koagulationsband mit seiner zweiseitigen Reaktionsweise;
3. die Takata-Ara-Reaktion;
4. die Cadmium-Sulfat-Reaktion.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bezüglich der Genese der rheumatischen Erkrankungen, obwohl diese noch keineswegs eindeutig geklärt werden konnte, folgende Auffassungen bestehen: Das akute rheumatische Fieber weist typische histopathologische Gewebsveränderungen auf (großzelliges basophiles Granulom). Die von *Klinge*[27]) festgestellte seröse Entzündung, die dem Granulom vorausgeht, ist als unspezifisch anzusehen. Wahrscheinlich spielen infolge vorausgegangener Sensibilisierung Antigen-Antikörper-Reaktionen eine große Rolle, deren ursächliche Noxe noch ungeklärt ist. Es können Erreger selbst, deren Stoffwechselprodukte oder durch sie hervorgerufene körpereigene Zerfallsprodukte sein. Dyscortie, Dysfermentie, Dysproteinämie sowie Alter, Geschlecht, Keimdrüsenfunktion, Konstitution, Disposition und Umwelteinflüsse sind von ätiologisch-pathogenetischer Bedeutung.

Während mit Sicherheit angenommen wird, daß die Beta-haemolysierenden Streptokokken der Gruppe „A" den klassischen Rheumatismus = rheumatisches Fieber auslösen und somit auch für die sekundär chronische Polyarthritis mitverantwortlich gemacht werden, herrscht in bezug auf die Genese der primär chronischen Polyarthritis und der übrigen chronisch rheumatischen Erkrankungen noch Unklarheit.

IV. Klassifizierung der rheumatischen Erkrankungen

Da es sich bei den rheumatischen Erkrankungen um eine Vielzahl verschiedenartiger Krankheitsbilder handelt, deren Ätiologie und Pathogenese nicht einheitlich, sondern vielgestaltig und komplex ist, läßt sich eine klare Terminologie schwer finden. Es sind über 60 Schemata aufgestellt worden nach verschiedenen Gesichtspunkten, ohne daß bisher eine einheitliche internationale Terminologie geschaffen werden konnte. Die Einteilung der rheumatischen Erkrankungen soll als Grundlage dienen zur gegenseitigen internationalen Verständigung über die Diagnose und die einzuschlagende Therapie. Dem Verfasser scheint das von *Fähndrich*[42]) am 19. 10. 1951 auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie in Baden-Baden vorgetragene Schema das zweckmäßigste zu sein. In seiner Konzeption entspricht es weitgehend dem von der Schweizerischen Eidgenössischen Kommission zur Bekämpfung der Rheuma-Erkrankungen vom 19. 7. 1952 aufgestellten Einteilungsplan.

1. **Der entzündliche Rheumatismus**

   A Akuter Gelenkrheumatismus

   B Chronisch entzündlicher Gelenkrheumatismus
   a) primäre Form
   b) sekundäre Form

   C Spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew)

2. **Der degenerative Rheumatismus**

   A Arthrosen und Polyarthrosen

   B Spondylosen und Spondylarthrosen, Bandscheibenschäden
   a) ohne Brachialgien und Ischialgien
   b) mit Brachialgien und Ischialgien

   C Tendinosen (Periarthritis humeroscapularis)

3. **Andere Fälle von Gelenkerkrankungen**

   A Rheumatoide als Folge bekannter Infektionen (Sepsis, Scharlach, Ruhr, Typhus, Grippe, Gonorrhoe, Lues u. a. m.)

   B Klimakterische, psoriatische, neurogene, alkaptonurische, gichtische, Perthes'sche, Köhler'sche, Schlatter'sche Gelenkerkrankungen

Anhang:

A Statisch bedingte Gelenkbeschwerden

B Muskelrheumatismus (Myalgie und Myositis)

C Neuralgien
   a) Ischias
   b) andere Neuralgien

V. Die primär-chronische Polyarthritis

Synonyma: Polyarthritis chronica progressiva

französisch: Polyarthrite chronique évolutive, maladie de Charcot;

englisch: Rheumatoid arthritis, atrophic arthritis;

italienisch: Poliartrite cronica primária, artrite rheumatoide

1. **Definition:**

Die primär-chronische Polyarthritis (p. ch. P.) ist eine chronisch in Schüben progredient verlaufende entzündliche, nicht ansteckende Allgemeinerkrankung, die sich vorwiegend im Mesenchym abspielt. Zu Beginn werden zunächst, meist symmetrisch, die kleinen Gelenke, besonders die Fingergrund- und -mittelgelenke, befallen und dann im weiteren schubweisen Verlauf auch die größeren Gelenke bis zur Ausbildung des typischen Krankheitsbildes mit fortschreitenden Gelenkdeformierungen.

Ätiologie und Pathogenese sind bisher noch völlig ungeklärt. Wahrscheinlich sind eine Vielzahl von exogenen und endogenen Faktoren erforderlich, um die Erkrankung manifest werden zu lassen. Ein direkter ursächlicher Zusammenhang infektiöser Einflüsse wird heute allgemein abgelehnt. Jedoch scheint es möglich, daß durch ein infektiös-toxisches Geschehen eine Umstimmung im Organismus eingeleitet wird, durch die nun beim Zusammentreffen mit anderen Faktoren das Bild der p. ch. P. entsteht. Als solche Faktoren gelten u. a. erblich konstitutionelle Einflüsse, endokrine Störungen (Dyscortie), Störungen im Eiweiß- und Fermenthaushalt (Dysproteinämie, Dysfermentie), Geschlecht, somatische und auch psychische Traumen, ungünstige klimatische Verhältnisse.

Das bevorzugte Alter der Patienten liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr mit Höhepunkt um das 45. bis 50. Lebensjahr. Jüngere asthenische Frauen sollen ca. dreimal so häufig an p. ch. P. erkranken wie entsprechend alte Männer (beim Morbus Bechterew dagegen ist das Verhältnis Mann : Frau = 10 : 1) (*Fellinger*[43]).

Auffallend ist, daß während einer Schwangerschaft der entzündliche Gelenkprozeß in der Regel vorübergehend zum Stillstand kommt, um dann nach Wochen oder Monaten nach der Entbindung erneut zu rezidivieren. Auch dem Klimakterium scheint bei der p. ch. P. eine

wesentliche Bedeutung zuzukommen, zeigt doch die Erkrankungskurve bei Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr einen steilen Anstieg.

2. **Pathologie:**

Die pathologischen Veränderungen spielen sich im gesamten Mesenchym ab, treten jedoch an den Gelenken hauptsächlich in Erscheinung. Über eine Synovitis und Bildung von Granulationsgewebe, das den Gelenkknorpel durchwächst und zerstört, kommt es allmählich zur fibrösen Ankylose, wobei die Gelenkflächen zunehmend bindegewebig narbig verschmelzen. Von den Gelenkrandbezirken tritt gleichzeitig eine Proliferation von osteoidem Gewebe auf und es bildet sich allmählich eine knöcherne Ankylose als Endzustand aus. Gelegentlich findet man subkutane Knoten, die in ihrem Zentrum nekrotische Bezirke mit Zerstörung der Kollagenfasern aufweisen. Ihre Prädilektionsstelle ist die Ellenbogengegend. In der quergestreiften Muskulatur kommt es zu progressiver Atropie der Muskelfibrillen, Muskelfasernekrosen sowie zu Knötchenbildung im interstitiellen Bindegewebe. Weiter findet man Veränderungen im Blutgefäßsystem, im peripheren und Zentral-Nervensystem sowie an den Sehnen, Sehnenscheiden und Schleimbeuteln. Die Leber zeigt häufig fettige Entartung, Amyloideinlagerung, die Niere Veränderungen im Sinne einer beginnenden Nephritis. Am Auge spielt sich häufig eine Iritis ab. Aus all dem geht hervor, daß die p. ch. P. nicht eine Erkrankung ist, die sich auf die Gelenke beschränkt, sondern daß es sich um eine Allgemeinerkrankung handelt.

3. **Klinik der primär-chronischen Polyarthritis**

Das Prodromalstadium zeichnet sich aus durch allgemeine Müdigkeit, Abgeschlagenheit, vegetative Labilität, vermehrte Schweißabsonderung, Inappetenz, Gewichtsabnahme, Parästhesien, morgendliche Fingersteifheit, evtl. ziehende Schmerzen undefinierbar in Muskel und Gelenken, die dann bei Bewegung wieder abziehen. Nach diesem schleichenden uncharakteristischen Vorstadium kommt es zum typischen Befall der kleinen Gelenke, auffällig symmetrisch, meistens beginnend mit starken Schmerzen in den Fingergrundgelenken und Anschwellung des periartikulären Gewebes, so daß die Knochenkonturen der Fingergrundgelenke verstreichen. Bei Befall der Fingermittelgelenke schwellen diese mehr spindelförmig an. Das geschwollene Gewebe fühlt sich heiß an, ist berührungs- und druckempfind-

lich. Typisch ist der zunehmend unvollkommene Faustschluß. Genau wie die Hände können auch die Füße mit den Zehengelenken befallen werden. Auffallend ist, daß die Finger- und Zehenendglieder bei der p. ch. P. nicht befallen sind (im Gegensatz zur Arthritis psoriatica und Arthrosis deformans). Die Allgemeinsymptome verstärken sich später durch auffallende Inappetenz bei gleichzeitig bestehender Achylia gastrica. Es kommt zu Gewichtsverlust, öfter auch zur Kachexie. Die Patienten sind sehr stimmungslabil. Die Temperaturen sind oft subfebril, die BSG ist erhöht, der RR hypoton, das Blutbild meist unauffällig, gelegentlich besteht eine leichte Anämie. Der Puls ist beschleunigt. Die Haut ist kühl, feucht, blaß atrophisch, gelegentlich etwas glänzend. In manchen Fällen lassen sich Knoten tasten. Selten treten Herzaffektionen — im Gegensatz zum rheumatischen Fieber — auf, evtl. Myocarditis. Bisweilen kommen Leberschwellungen, Milz- und Lymphknotenvergrößerungen vor. Bei gleichzeitig bestehender Leukopenie handelt es sich bei dieser Trias um das Felty-Syndrom.

Im Verlauf der Erkrankung tritt eine zunehmende Muskelatrophie im Bereich der befallenen Gelenke, also zunächst der kleinen Finger- und Handgelenke, ein, wobei es häufig zu einer ulnaren Deviation der Finger kommt. Bei Fortschreiten des Prozesses werden auch die großen Gelenke befallen. Durch Ergüsse in Gelenken, Sehnenscheiden und Schleimbeuteln kommt es zu Schädigungen der Bänder mit Lockerung des Halteapparates, zu Fehlstellungen, Subluxationen und weiter zu Beuge- oder Adduktionskontrakturen, so daß sich die Patienten selbst nicht mehr versorgen oder auch nicht mehr fortbewegen können.

Charakteristisch für die p. ch. P. ist der schubweise Verlauf, der sich schicksalsmäßig zu vollziehen scheint, ohne daß die auslösenden Ursachen der neuen Schübe immer zu eruieren sind. Es ist bekannt, daß es zu spontanen Heilungen kommen kann, wenn die pathologischen Veränderungen noch nicht so tiefgreifend sind. Bei Therapieresistenz kann die Erkrankung unaufhaltsam fortschreiten, bis der Patient dem vollständigen Marasmus erliegt. Unterschiedlich ist das psychische Verhalten dieser Patienten. Es wird immer wieder beschrieben und es wurde auch vom Verf. beobachtet, daß sie oft als indolent in bezug auf die Schwere ihres Krankheitsbildes angesehen werden können. Obwohl zum dauernden Siechtum gestempelt und auf die Hilfe anderer angewiesen, gibt sich ein Teil dieser Patienten

zuversichtlich, unendlich duldsam, freundlich und dankbar und bringt im Krankenbett oft noch die Kraft auf, andere Patienten zu trösten. Bei einem anderen Teil gesellen sich zu der Indolenz eine nur schwer zu bekämpfende Passivität, eine überaus große Schmerzempfindlichkeit, ein Mißmut, der jeglichen Antrieb zur aktiven Mitarbeit an der Gesunderhaltung vermissen läßt.

Im Röntgenbild sieht man zunächst nur eine periartikuläre Weichteilschwellung und eine leichte Osteoporose, die bei Fortschreiten des Prozesses an Intensität zunimmt. Später zeigen sich Gelenkspaltverschmälerungen durch Knorpelusurierung, schließlich knöcherne Ankylose und sekundär arthrotische Veränderungen.

Die BSG nimmt nach wie vor trotz vieler zusätzlich gebräuchlicher Untersuchungsmethoden in der Beurteilung der Aktivität des rheumatischen Prozesses einen wichtigen Platz ein. Sie ist meist mehr oder weniger stark erhöht und verläuft in der Regel parallel mit der Aktivität und Ausdehnung der Erkrankung. Im exsudativen Stadium erreicht sie nicht selten Werte von über 100 mm (in der ersten Stunde nach Westergreen). BSG-Verlaufskontrollen lassen Rückschlüsse über den Krankheitsverlauf zu. Im Blutbild finden sich keine typischen Veränderungen. Im aktiven Stadium tritt eine leichte Leukozytose mit geringer Linksverschiebung auf, im späteren Stadium relative Lymphozytose bei Leukopenie. Die eosinophilen Zellen sind im aktiven Stadium erniedrigt und steigen in der Remissionsphase über die Normalwerte an. Nicht selten wird eine hypochrome Anämie bei erniedrigtem Serum-Eisenspiegel gefunden. Bei der Dysproteinämie, die qualitativ und quantitativ durch die Elektrophorese zu erfassen ist, kommt es, wie bei allen entzündlichen Geschehen, zur Hypalbuminämie und Globulinerhöhung, wobei besonders die Gamma-Fraktion erhöht ist, während in der akuten Phase auch die Alpha-Globuline deutlich vermehrt sind. Verlaufskontrollen geben Aufschluß über Krankheitsverlauf und Therapieerfolg und sind somit als wesentliche Stütze zur klinischen Beurteilung der Rheumakranken anzusehen. Der Gesamteiweißgehalt im Serum ist in der Regel normal. Positive Serumlabilitätsproben sind im Rahmen der Dysproteinämie zu erklären und können bei Durchführung mehrerer Reaktionen Aufschluß über die Art der vorliegenden Dysproteinämie geben (besonders die Weltmann'sche Reaktion).

Differentialdiagnostisch ist die p. ch. P. vor allem von der akuten Polyarthritis sowie von der sekundär-chronischen Polyarthritis und

von den rheumatoiden Gelenkerkrankungen abzugrenzen. Hierbei stellen die serologischen Teste, vor allem der Anti-Streptolysin-Titer, der Nachweis des Rheumafaktors und der Nachweis von C-reaktivem Protein eine Bereicherung dar. Für die Diagnose der p. ch. P. ist der wichtigste der Hämaglutinationstest für sensibilisierte Hammelblutkörperchen bzw. der abgewandelte Latex-Test.

4. **Therapie der primär-chronischen Polyarthritis**

a) Allgemeine Therapie

Da die p. ch. P. als Allgemeinerkrankung aufzufassen ist, ist eine dementsprechende Therapie durchzuführen. Bei der Unklarheit der Ätiologie und Pathogenese kann es sich bisher um keine Kausaltherapie handeln.

Der Behandlungsplan ist entsprechend der umfangreichen Symptomatik vielgestaltig. Es gilt, das Allgemeinbefinden des Patienten zu bessern, seine Schmerzen zu lindern, die Bewegungseinschränkungen zu beseitigen und möglicherweise die Progredienz des Leidens zu verhindern. Neben balneo-physikalischen, strahlentherapeutischen und heilgymnastischen Maßnahmen sowie operativen Korrekturen in schweren deformierten Stadien sowie evtl. Fokussanierung ist die medikamentöse Behandlung von besonderer Bedeutung. Es haben sich aus der Vielzahl der Heilmittel Präparate aus der Reihe der Salicylate und Pyrazolone sowie ihrer Derivate bewährt. Auf ihre Verwendung kann man heute bei der Behandlung chronischer Gelenkerkrankungen nicht mehr verzichten.

1949 wurden erstmalig von *Hench und Kendall*[56]) *die Corticosteriode* zur Behandlung der rheumatischen Erkrankungen verwandt, eine neue Ära schien angebrochen. Die anfangs erhofften therapeutischen Erfolge sind jedoch nicht eingetreten. Eine Dauerheilung wurde nicht erreicht. Trotzdem sind die Corticosteroide und ihre in der neuesten Zeit synthetisch hergestellten Derivate aus der modernen Rheumatherapie nicht mehr wegzudenken.

Im Mittelpunkt des therapeutischen Effektes der Salicylate, Pyrazolone und Corticosteroide steht neben der analgetischen, antipyretischen und histaminabschwächenden Wirkung ihr stark hemmender Einfluß auf entzündliche Prozesse. Jede dieser Medikationen bedarf einer differenzierten Anwendung, da zahlreiche nicht ungefährliche Nebenwirkungen auftreten können. Die wichtigsten Komplikationen vollziehen sich bei den Pyrazolonen im Bereich des

Magen-Darm-Kanals, im Knochenmark, im Wasserhaushalt sowie in der Haut, während die Corticosteroide u. a. auch noch besonders ungünstig den Mineralhaushalt beeinflussen.

Die Domäne der Corticosteroid-Therapie ist das akute rheumatische Fieber sowie desolate therapieresistente Fälle der p. ch. P., besonders in Form der lokalen Applikation. Die kombinierte Therapie mit Pyrazolon-Derivaten und Prednisolon hat sich bei leichten bis mittelschweren Fällen der p. ch. P. bewährt. Nach *Gamp*[44]) ist nicht nur eine Summierung des antirheumatischen Effektes der beiden Medikamente anzunehmen, sondern es wird eine Potenzierung der Prednisolon-Wirkung durch das Butazolidin vermutet. Der Vorteil dieser Therapie liegt in der niedrigen Dosierung der beiden Komponenten, wodurch die toxische Wirkung verringert wird.

Die Langzeitbehandlnug der p. ch. P. mit Corticosteroiden ist wegen des allmählichen Nachlassens der Wirkung sowie wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen wieder weitgehend verlassen worden. Diese empirischen Erkenntnisse ließen die schon vor der Steroid-Ära angewendete *Goldtherapie* wieder in den Vordergrund rücken, die von einigen Rheumatologen wie *Böni*[45]), *Forestier*[46]), *Schoen*[47]), *Vaubel*[48]), *Evers*[49]), *Kempf*[50]), *Sundelin*[51]), *Kersley*[52]), *Broglie*[53]), *Gripwall*[54]), *Voit*[55]), *Umber*[56]), *Happel*[57]), *Meyer*[58]) schon seit Jahren als „das Mittel der Wahl" bezeichnet worden ist.

b) Die Goldtherapie

HISTORISCHER ÜBERBLICK

Nach Überlieferungen kamen die Goldsalze bereits um 100 n. Chr. in Indien zur Anwendung. Ausgangs des Mittelalters erzielte *Paracelsus* — wie bereits oben erwähnt — durch Behandlung mit Schwermetallen, insbesondere mit kolloidalem Gold, gute Erfolge bei Gelenkerkrankungen. Mit dem Niedergang der Alchemie geriet auch die Goldtherapie wieder in Vergessenheit, bis sie in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts von dem französischen Arzt Jean André *Chretien*[59]) aus Montpellier erneut bei der Tuberkulose als Goldchlorid, Goldcyanid und Goldnatriumchlorid, per oral verabreicht, zu Heilzwecken eingesetzt wurde. Angeregt durch die Publikation über Chemotherapie der Syphilis gegen Ende des v. Jhd. beschäftigten sich Kliniker und Chemiker mit der Chemotherapie der Tuberkulose und anderer Erkrankungen. Sie konnten nachweisen, daß Goldsalze selbst noch in starker Verdünnung in der Lage waren, in

vitro das Wachstum verschiedener Bakterien zu hemmen (Tuberkel-, Typhus-, Cholera-, Milzbrand-Bazillus, Streptokokken und Spirochäten). Jedoch erst nach mehr als 20 Jahren wurden an Laboratoriumstieren, bei denen künstlich Infektionen mit Streptokokken und anderen Erregern gesetzt worden waren, sowie bei der menschlichen Tuberkulose Goldpräparate angewandt. *Feldt*[60]) veröffentlichte die erste experimentelle Arbeit über die Chemotherapie der Tuberkulose mit Gold, und 1914 führten er und *Spiess*[61]) das erste organische Goldpräparat „AUROCANTAN" in die Klinik ein, ein Präparat, das sich von den bis dahin verabfolgten durch bessere Verträglichkeit und Wirksamkeit auszeichnete und nach dem Typ Gold-Schwefelbrücke-organischer Rest (AU-S-R) aufgebaut war. So kann *Feldt* als Begründer der modernen Goldtherapie angesehen werden.

In der Folgezeit wurde von verschiedenen Autoren über Erfolge der Goldbehandlung bei der Tuberkulose berichtet, u. a. von *Mollgard*[62]). Er veröffentlichte 1924 aufsehenerregende Ergebnisse mit dem Präparat Natriumgoldthiosulfat. Wegen dieser Erfolge bei der Tuberkulose-Behandlung lag es nahe, das Gold auch für die Behandlung der rheumatischen Gelenkerkrankungen in Anwendung zu bringen, zumal auch damals schon daran gedacht wurde, daß der Tbc-Bazillus auch als Erreger der p. ch. P. mit in Frage kommen könne.

Landé[63]) und *Pick*[64]) sowie v. *Umber*[56]) waren wohl die ersten, die Ende der 20er Jahre mit der Goldbehandlung der p. ch. P. begannen. In diesen Jahren führte sie *Forestier*[65]) auch in Frankreich ein (1928), *Happel*[57]) und *Fehlow*[66]) in Deutschland (1930), *Slot*[67]) in England (1934). In zunehmendem Maße wird die Goldtherapie jetzt bei der p. ch. P. von vielen Rheumatologen als das wirksamste Mittel angesehen.

PHARMAKOLOGIE UND WIRKUNGSMECHANISMUS

Sabin und *Warren*[68]) gelang es bei Ratten und Mäusen durch i. v. oder i. p. Injektionen von Mikroorganismen ein der p. ch. P. ähnliches Entzündungsbild hervorzurufen. Durch Verabfolgung löslicher Goldverbindungen konnten sie die Entzündung wieder zum Abklingen bringen bzw. sogar ihre Entstehung verhindern. Nicht jedoch gelang dieser therapeutische Effekt durch kolloidales Gold oder kolloidale Goldverbindungen. *Koppenhöfer*[69]) und *Siegmund*[70]) konnten tierexperimentell nachweisen, daß der Ort der Ablagerung des metallischen Goldes, das als solches aus seiner Verbindung gelöst wird, ver-

schieden ist, je nachdem ob es sich um ein gesundes oder krankes Tier handelt. Im ersteren Fall findet im Körper des Versuchstieres eine Goldspeicherung vorwiegend in den Parenchymzellen der Niere statt, weniger in denen der Leber und Milz, beim kranken Tier indessen hauptsächlich in den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES). Weiterhin konnte unter Goldapplikation eine Vermehrung der Kupfer'schen Sternzellen in der Leber, eine erhöhte Speicherfähigkeit des RES (Nachweis durch chinesische Tusche) sowie eine Aktivierung der an den Gefäßen und Lymphbahnen gelegenen Histocytendepots und anderer mesenchymaler Zellelemente beobachtet werden.

Die Resorptionsgeschwindigkeit des Goldes im menschlichen Körper hängt von der Löslichkeit der Goldverbindungen ab. Im Blut erfolgt der Transport wahrscheinlich in Form eines Protein-Gold-Komplexes.

Bei Injektion wasserlöslicher Verbindungen hängt die Plasma-Gold-Konzentration im wesentlichen von der Größe der Einzeldosis und nicht von dem injizierten Gesamtgoldgehalt ab. Circa $^1/_5$ des verabfolgten Goldes werden in einer Woche wieder ausgeschieden (davon durch die Nieren ca. 80 % und durch Faeces 20 %) und $^4/_5$ im Körper gespeichert (vornehmlich in der Niere, Leber, Milz, RES). Noch bis zu 15 Monaten und länger kommt das Gold nach Beendigung der Goldkur zur Ausscheidung.

Der Wirkungsmechanismus des Goldes ist bisher noch nicht endgültig geklärt. Die baktericide Eigenschaft des Goldes in der heute zur Anwendung gelangenden Dosierung ist gering. Eine Hemmung hyperergischer Reaktionen des sensibilisierten Organismus unter Goldwirkung wird angenommen durch Teilblockierung im RES. *Happel* und W. *Meyer*[57]) vermuten eine stimulierende Wirkung im Hypophysen-Nebennierenrinden-System, wobei es unter Goldapplikation zur vermehrten Hormonausscheidung kommen kann. *Roskam*, van *Cauwendberge* und *Viers*[71]) konnten eine erhöhte 17-Ketosteroid-Ausscheidung nach Goldmedikation im Harn nachweisen, und *Weeg*[72]) *fand* eine vermehrte Ascorbinsäure-Ausschüttung. Er konnte unter Goldbehandlung eine Herabsetzung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebenniere um 33—44 % feststellen. Somit erscheint die hypothetische Annahme, daß das Gold über die Hypophyse corticotrop wirkt, bestätigt. Tierexperimentell konnte außerdem festgestellt werden, daß Gold dann am wirksamsten ist, wenn die mesenchymale Gewebsreaktion in das Stadium der Exsudation eingetreten ist *(Spiegl*[73]*)*.

Die Zusammensetzung der Goldpräparate hat sich im Laufe der Jahre grundlegend geändert. Während früher anorganische Goldverbindungen (Krysolgan, Sanocrysin) verabfolgt wurden, die häufig toxische Nebenreaktionen hervorriefen, stehen heute weniger toxische organische Goldthio-Verbindungen zur Verfügung, die nach dem Prinzip AU-S-R aufgebaut sind. Von ihnen zeigen wieder die Goldkeratinate die beste Wirkung. Den hochmolekularen Keratinhydrolysaten fällt eine stark entgiftende und immunitätssteigernde Wirkung zu, und sie scheinen darüber hinaus die Wirkung des Goldes günstig zu ergänzen *(Fleischmann*[74]*)*. Die in Deutschland gebräuchlichsten Präparate sind das Auro-Detoxin und das Solganal B oleosum sowie das AU-BI-OL. Das Auro-Detoxin ist ein schwefelhaltiges Goldkeratinat, in dem das Gold an Cysteinreste gebunden ist, die mit anderen Aminosäuren lange Polypeptidketten bilden. Der reine Goldgehalt beträgt hier 13 %. Das Solganal B oleosum ist eine Aurothioglukose und liegt in öliger Suspension vor. Der Gehalt an metallischem Gold beträgt 50 %. Das AU-BI-OL enthält pro ccm 2,5 mg metallisches Gold in organischer Schwefelverbindung (Aurothiosalicylat und 50 mg metallisches Wismut als basisches Subsalicylat. Im Auro-Cupro-Detoxin, ebenfalls ein wasserlösliches Keratinatgemisch, das auch in der nachfolgend beschriebenen Versuchsreihe appliziert wurde, liegt das Gold 4,2 bis 4,6 %ig und Kupfer 3,4 bis 3,8 %ig vor.

Während früher in der Lues- und Tbc-Behandlung mit Gold eine relativ hohe Gesamtmenge an Gold bei ebenfalls relativ hoher Einzelgabe verabfolgt wurde, unter der es oft zu schweren toxischen Schädigungen kam, führte *Happel* auf Grund dieser Erfahrungen die Goldbehandlung bei der chronischen Polyarthritis in abgeänderter Form ein. Er stellte ein Behandlungsschema auf, das sich durch niedrige Dosierung und protrahiertere Verabfolgung auszeichnete. In der Folgezeit wurde in seiner Klinik ein Drei-Kuren-System erarbeitet *(Happel — W. Meyer*[57]*)*, das in zunehmendem Maße von führenden Rheumatologen für die Behandlung des chronischen Rheumatismus übernommen wird. Zwischen den Kuren liegt jeweils ein behandlungsfreies Intervall von 3 Monaten.

Nach diesem Schema sind auch die vom Verf. untersuchten Patienten behandelt worden.

Bei der Auro-Detoxin-Kur, die sich auf fast 4 Monate erstreckt, werden insgesamt 5,0 g Auro-Detoxin in 29 i. m. Injektionen gegeben, bei den Auro-Cupro-Detoxin-Kuren 5,04 g. Das Behandlungsschema ist folgendes:

Auro-Detoxin	Auro-Cupro-Detoxin
2 × 0,05 g	2 × 0,02 g
5 × 0,1 g	2 × 0,05 g
22 × 0,2 g	5 × 0,1 g
	22 × 0,2 g

wöchentlich 2 Injektionen

AU-BI-OL wurde als Versuchsserie in Form von Suppositorien verabfolgt:

5 Tage 3 × 1 Supp. täglich
3 Tage Pause

Gesamtdosis 60 Suppositorien bei einer Behandlungsdauer von vier Wochen.

Als *Allgemein*-Reaktionen können während der Kur zahlreiche Symptome auftreten, deren Kenntnis und Beobachtung für den behandelnden Arzt von größter Wichtigkeit ist, bedeuten sie doch einen Gradmesser für die Reaktionsweise des erkrankten Organismus in bezug auf Ansprechbarkeit und auch in bezug auf evtl. Unverträglichkeit; Kopfschmerzen, Mattigkeit, leichte Temperaturerhöhungen, Schüttelfrost, Inappetenz können nach der Injektion auftreten, klingen aber bei allgemeiner Verträglichkeit des Schwermetalles schnell wieder ab. Sie können aber auch die ersten frühzeitigen Symptome einer schwereren Intoxikation sein, auf die nachstehend noch näher eingegangen wird. Um sie rechtzeitig zu erkennen und möglichst zu vermeiden, ist es unbedingte Pflicht des behandelnden Arztes, Blutbild, BSG, Blutdruck und Urinstatus einschließlich Gallenfarbstoffproben laufend zu kontrollieren.

Als *Lokal*-Reaktionen werden von den Patienten am Tage der Injektion oder am darauffolgenden häufig kurzfristige vermehrte Schmerzattacken in den befallenen Gelenken angegeben, die als Indikator für das Ansprechen des Organismus auf die Schwermetalltherapie angesehen werden können. Wird die Kur gut vertragen, lassen in der Regel gegen Mitte der Kur diese leichten Exacerbationen nach.

Toxische Reaktionen, die früher unter den erwähnten hochdosierten anorganischen Goldverbindungen bei der Behandlung der Lues, der Tuberkulose und verschiedener Gelenkerkrankungen häufig beobachtet wurden und zunächst Anlaß zum Skeptizismus bei der Rheuma-Goldtherapie gaben, werden heute dank der besser verträglichen wasserlöslichen organischen Goldverbindungen und dank der Erfah-

rungen, die in den letzten 30 Jahren insbesondere durch die wesentlich niedrigere Dosierung gesammelt werden konnten, nur noch äußerst selten beobachtet. — Die toxischen Reaktionen können sich zeigen:

a) an der **Haut** als:
Pruritus, Urticaria, Erythrodermie, Dermatitis, vorübergehender Haarausfall;

b) an den **Schleimhäuten** als:
Gingivitis, Stomatitis (Prodromi: Metallgeschmack, Dysphagie, Speichelfluß), Conjunctivitis, Tracheitis, Bronchitis, Urethritis, Enteritis mit bluthaltigen Stühlen;

c) in der **Niere** als:
Albuminurie, Erythrurie, Cylindrurie, Nephritis, renaler Diabetes;

d) im **haematopoetischen System** als:
Anämie, Leukopenie, Agranulocytose, Thrombopenie, selten auch Leukämie.

Treten wirklich einmal Anzeichen einer schweren toxischen Schädigung auf, was wie hier nochmals besonders hervorgehoben werden soll, äußerst selten der Fall ist, wenn nach dem in der *Happel*'schen Klinik erarbeiteten Behandlungsschema vorgegangen wird, so ist die Goldkur sofort zu unterbrechen und BAL (British-Anti-Lewisit) zu verabfolgen. BAL ist chemisch Dithiopropanol, es ist in Deutschland als „Sulfactin" im Handel. Es wird i. m. — jedoch nur bei intakter Leberfunktion — gegeben, bis die Nebenerscheinungen wieder abgeklungen sind. Durch BAL wird das Gold aus den Sulfhydrilgruppen der Eiweißkörper gelöst und damit eine eingetretene wichtige Fermentblockierung wieder freigemacht. Es bildet mit dem Gold eine ungiftige Komplexverbindung, die z. T. im Urin ausgeschieden und z. T. im Gewebe abgelagert wird. Neben BAL beeinflussen die Cortisone und ACTH die Nebenerscheinungen sehr günstig und bringen sie schnell zum Abklingen. In leichteren Fällen von Nebenreaktionen ist es oft durchaus möglich, nach einem kurzfristigen Intervall, während dessen Tecesal und Vitamin C gegeben werden, die Kur weiterzuführen. Es empfiehlt sich, zunächst mit der Hälfte der Anfangsdosis wieder zu beginnen. Treten keine neuen Exacerbationen auf, kann die Dosierung allmählich wieder gesteigert werden, wobei es zweckmäßig ist, den Zeitabschnitt zwischen den Injektionen zu verlängern.

Anstieg der eosinophilen Zellen auf 8 % und Auftreten eines flüchtigen Exanthems gehen übrigens oft mit einer erstaunlichen subjektiven und klinischen Besserung des Gelenkbefundes einher, zwingen aber dennoch zu äußerster Vorsicht. Bleibt nämlich die Eosinophilie bestehen oder steigt sie noch an, ist die Kur abzubrechen. Sie kann nach 3 Monaten erneut wiederholt werden, wenn die Überempfindlichkeitserscheinungen ganz abgeklungen sind und sich keine weiteren Intoxikationszeichen gezeigt haben. Die Angaben über die Häufigkeit der Nebenwirkungen in der Literatur sind sehr unterschiedlich und werden mit 5—30 % angegeben. In der *Happel*'schen Klinik wurden toxische Nebenwirkungen nur in 4,9 %, ernsthaftere Komplikationen jedoch kaum noch beobachtet.

Kontraindikation für Goldbehandlung besteht für Patienten mit schwerer allergischer Diathese, bei Nieren- und Leberschaden, bei Diabetes und Blutkrankheiten. *Indiziert* ist die Goldbehandlung in allen Fällen von primär und sekundär chronischer Polyarthritis. Die exsudativ-entzündlichen Formen sprechen weit besser an als die produktiven Formen. Auch beim Morbus Bechterew ist übrigens die Goldapplikation zu empfehlen, wobei in Verbindung mit der Strahlentherapie beste Erfolge zu erreichen sind.

Es sollte mit der Goldkur bei Auftreten der ersten Symptome, die für eine beginnende p. ch. P. sprechen, bereits begonnen werden, um nicht kostbare Zeit zu verlieren. Die Behandlungs-Erfolgsstatistiken zahlreicher Autoren, die von *Moll*[75]) über insgesamt 11 500 Fälle zusammengestellt sind, geben einen eindeutigen Beweis der Überlegenheit der Gold-Therapie gegenüber allen anderen bis heute zur Verfügung stehenden Medikamenten.

5. Serumelektrophoretische Eiweißuntersuchungen bei chronischer Polyarthritis

In den Jahren 1954—55 führte Verf. auf der I. Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Eilbek in Hamburg insgesamt 480 elektrophoretische Eiweißuntersuchungen an 216 chronischen Polyarthritikern durch. Bei 111 Patienten mit p. ch. P. wurden die elektrophoretischen Untersuchungen während der Goldkur mehrfach vorgenommen.

Die Elektrophorese wurde vom Verf. im Allgemeinen Krankenhaus Eilbek neu eingeführt. Es war deshalb notwendig, zunächst eigene Normalwerte zu schaffen, da es sich bei den errechneten Zahlen immer nur um relative Werte handelt, die durch ph-Wert, Art des Puffergemisches sowie durch Temperaturschwankungen beeinflußt werden.

Es wurde das Serum von 17 gesunden Frauen, 17 gesunden Männern, die vorher einer klinischen Untersuchung unterzogen worden waren (einschließlich BSG, Blutbild, Serumlabilitätsproben), elektrophoretisch untersucht und die Ergebnisse statistisch ausgewertet. Zur Anwendung gelangte das Papierelektrophorese-Verfahren, modifiziert nach *Grassmann* und *Hannig*.[76])

Arbeitsbedingungen:

Laufzeit	:	15 Std.
Spannung	:	110 V
Papier	:	Whatman Nr. 1
Aufgetr. Menge	:	0.006 ml Serum
Färbung	:	Amidoschwarz 10 B
Puffer	:	Michaelis pH = 8,6

Die photometrisch gewonnenen Kurven wurden planimetrisch ausgewertet. Als Normalwerte ergaben sich:

Albumine:	55,7 %	± 5,0 %
Globuline:		
alpha$_1$	5,5 %	± 1,8 %
alpha$_2$	8,3 %	± 3,28 %
beta	12,3 %	± 2,32 %
gamma	17,9 %	± 4,12 %

A

Es wurde das Serum von 216 chronischen Polyarthritikern, die in der I. Medizinischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Eilbek 1954/55 zur Aufnahme kamen, zunächst einmal elektrophoretisch untersucht. Bei diesen Patienten handelte es sich um 177 Frauen und 39 Männer im Alter von 12 bis 74 Jahren. Das Alter der meisten Patienten lag zwischen 45 und 55 Jahren. Die Aufteilung des Krankengutes in Aktivitätsgrade erschien zweckmäßig, da es sich bei den 216 Patienten um ein inhomogenes Material handelte. Zur Beurteilung für die Prozeßaktivität wurde der objektive Gelenkbefund (Rötung, Schwellung), die subjektiven Angaben (Schmerzen), und neben Blutbild, BSG und Temperatur das Allgemeinbefinden herangezogen. Es wurde eine Einteilung in 3 verschiedene Aktivitätsgrade (AGr) vorgenommen, die mit

0 — + = nicht bzw. wenig aktiv
+ + = deutlich aktiv
+ + + = stark aktiv bezeichnet wurden.

Von den 216 Patienten gehörten

85 der Aktivitätsgruppe 0 — +
100 der Aktivitätsgruppe + +
31 der Aktivitätsgruppe + + +

an. Prozentual ausgedrückt (216 Patienten = 100 %) fand sich die folgende Verteilung (s. Abb. 1):

AGr 0 — + = 39,3 %
AGr + + = 46,3 %
AGr + + + = 14,4 %

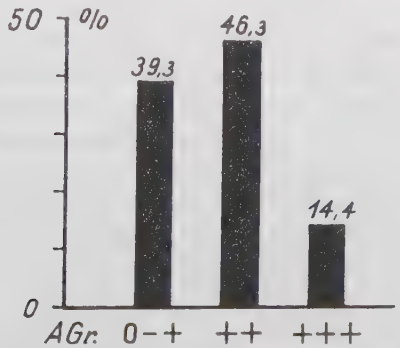

ABBILDUNG 1 Prozentualer Anteil der einzelnen Aktivitätsgruppen

Die nachfolgenden Tabellen 1 und 2 geben über die gefundenen jeweiligen wichtigsten Eiweißverschiebungen im Globulinbereich,

getrennt nach Aktivitätsgraden, Aufschluß. Aus ihnen ist ersichtlich, wieviel Prozent der Krankheitsfälle einzelne bzw. kombinierte Globulinerhöhungen zeigten. Die Albumine wurden nicht berücksichtigt, da eine Hypalbuminaemie fast in allen untersuchten Fällen gefunden wurde.

TABELLE 1 für AGr O — +

vorwiegende Erhöhung der	α Glob.	$\alpha\gamma$ Glob.	$\alpha\beta\gamma$ Glob.	γ Glob.	normale Frakt.
% der 85 Pat.	—	1,1	1,1	49,4	48,3

TABELLE 2 für AGr ++ und +++

vorwiegende Erhöhung der	α Glob.	$\alpha\gamma$ Glob.	$\alpha\beta\gamma$ Glob.	γ Glob.	normale Frakt.
% der 131 Pat.	29,8	33,6	9,1	25,9	1,6

Tabelle 3 orientiert darüber, bei wieviel Prozent der *Gesamt*krankheitsfälle einzelne bzw. kombinierte Globulinerhöhungen vorlagen.

TABELLE 3

vorwiegende Erhöhung der	α GIob.	$\alpha\gamma$ Glob.	$\alpha\beta\gamma$ Glob.	γ Glob.	normale Frakt.
% der 216 Pat.	18,0	20,8	6,01	35,1	19,9

Zusammenfassend ist auf Grund dieser Untersuchungen zu sagen, daß die Dysproteinaemie bei chronischen Polyarthritikern weitgehend in einer bestimmten Relation zum jeweiligen Aktivitätsgrad steht. Während eine ausschließliche Gammaglobulin-Vermehrung im allgemein bei inaktiver und wenig aktiver chronischer Polyarthritis gefunden wird, zeigt sich in der Schubsituation (AGr + + und AGr + + +) neben der Gammaglobulin-Vermehrung auch eine der Alpha- und Beta-Globuline. In hochaktiven Fällen kommt es auch zu einer isolierten Alphaglobulin-Vermehrung. *Kukowka*[77]), *Hartmann*[78]), *Schmid*[79]) u. a. kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Diese Veränderungen der Serum-Eiweißfraktionen bei chronischen Polyarthritikern sind nicht rheumaspezifisch, sie werden auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen gefunden.

B

Trotz dieser Tatsache erschien es Verf. lohnend, elektrophoretische Verlaufsuntersuchungen während Gold- und Goldkupfer-Kuren durchzuführen, um einen tieferen Einblick in den Ablauf der chronisch rheumatischen Erkrankungen während der Therapie zu erhalten. Auch sollte der Versuch unternommen werden, zu klären, ob elektrophoretische Verlaufsuntersuchungen bei p. ch. P. eine zusätzliche Bereicherung für die Beurteilung eines therapeutischen Effektes bedeuten.

Es wurde das Serum von 111 Patienten, die an einer p. ch. P. litten, zwei- bis fünfmal während der Gold- bzw. Goldkupfer-Kuren elektrophoretisch untersucht, und zwar:

bei 71 Patienten = 2mal
34 Patienten = 3mal
24 Patienten = 4mal
9 Patienten = 5mal
} 385 Einzeluntersuchungen

Es wurden bei diesen Fällen

64 Auro-Detoxin-Kuren
39 Auro-Cupro-Detoxin-Kuren
8 AU-BI-OL-Supp.-Kuren durchgeführt.

Da es sich um ein inhomogenes Patientengut handelte, war eine Aufteilung der Patienten zur einheitlichen Beurteilung erforderlich. Diese erfolgte in Anlehnung an das von *Fähndrich*[80]) vorgeschlagene Schema:

Stadium

1 : Durchblutungsstörungen, paraartikuläre Schwellung.
(Röntgenologisch: Gelenknahe Entkalkung, Periostreaktion.)

2 : Deutliche Spindelschwellung. Muskelatrophie.
(Röntgenologisch: zunehmende Verengung des Gelenkspaltes.)

3 : Subluxationen, Praeankylosen, Deformationen. Ausgedehnte teigige Schwellungen. Vorgeschrittene Muskelatrophien.
(Röntgenologisch: Zerstörung des Knorpels und Vorhandensein von kortikalen Erosionen, unregelmäßige Begrenzung der Gelenkflächen.)

4 : Hochgradige Deformationen — Ankylosen. Irreparable Muskelatrophien.
(Röntgenologisch: ausgeprägte Knochenatrophie, fibröse oder knöcherne Ankylose.)

Funktionsgrad

1 : Alltägliche Bewegungen aktiv möglich, Bewegungen in den Endphasen aktiv und passiv eingeschränkt.

2 : Alltägliche Bewegungen aktiv eingeschränkt möglich, Bewegungen in den Endphasen auch passiv nicht möglich.

3 : Alltägliche Bewegungen aktiv weitgehend eingeschränkt, passive Bewegungen nur unter starken Schmerzen und das aktive Bewegungsausmaß nicht wesentlich überschreitend möglich.

4 : Funktionsausfall einzelner oder aller Gelenke so weitgehend, daß Patient auf fremde Hilfe angewiesen ist.

Prozeßaktivität

Für die Beurteilung der Prozeßaktivität wurden der objektive Gelenkbefund (Rötung und Schwellung), die subjektiven Angaben (Schmerzen, Allgemeinbefinden), Blutbild, BSG und Temperatur herangezogen.
Die Einteilung erfolgte nach 4 Aktivitätsgraden (von + bis ++++).
Die Ergebnisse der bei den 111 Patienten nach dem *Fähndrich*'schen Schema durchgeführten Untersuchungen waren folgende:

1. **nach Stadium der Erkrankung** (s. Abb. 2)
   Stad. 1 = 1 %
   Stad. 2 = 58 %
   Stad. 3 = 42 %
   Stad. 4 = 10 %

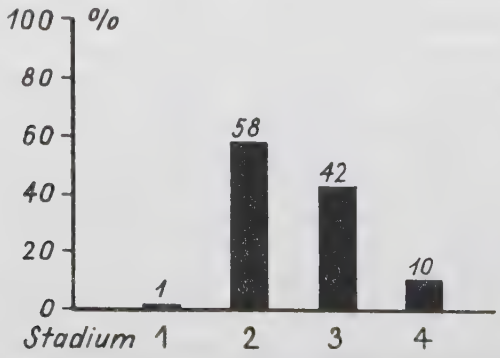

ABBILDUNG 2 Aufteilung nach Stadium der Erkrankung

2. **nach Funktionsgrad** (s. Abb. 3)

Fktgr. I = 1,8 %
Fktgr. II = 43,25 %
Fktgr. III = 43,25 %
Fktgr. IV = 11,7 %

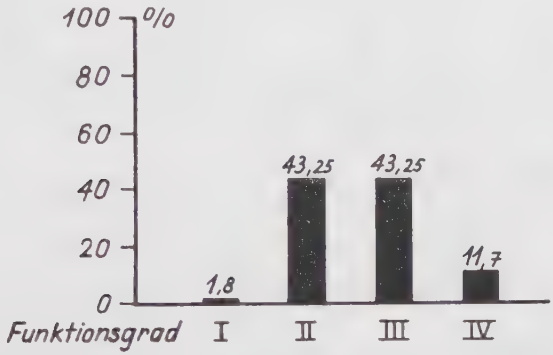

ABBILDUNG 3 Aufteilung nach Funktionsgrad

3. **nach Prozeßaktivitätsgrad** (s. Abb. 4)

Pr.AG + = 28,8 %
Pr.AG ++ = 42,3 %
Pr.AG +++ = 26,1 %
Pr.AG ++++ = 2,7 %

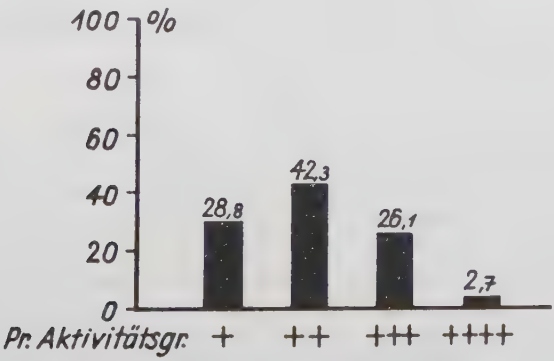

ABBILDUNG 4 Aufteilung nach Prozeßaktivitätsgrad

Bei der Beurteilung der Behandlungsergebnisse wurde nach Berücksichtigung der jeweiligen Stadium-, Funktionsgrad-, Aktivitätsgrad-*Änderung* die folgende Beurteilungsordnung aufgestellt:

sehr guter Erfolg
guter Erfolg
geringer Erfolg
kein Erfolg.

Die Behandlungsergebnisse bei den 111 Patienten, die mit Gold oder Goldkupfer-Kuren behandelt wurden, waren (s. Abb. 5):

Erfolg:	sehr gut	= 24,3 %
	gut	= 36,9 %
	gering	= 26,1 %
	kein Erfolg	= 12,6 %

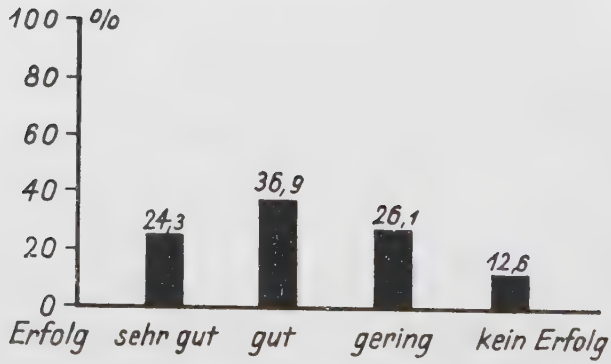

ABBILDUNG 5 Behandlungsergebnisse

Die Gegenüberstellung der Therapie-Ergebnisse bei Auro-Detoxin-Kuren und Auro-Cupro-Detoxin-Kuren ergab, daß diese einander fast entsprachen. Es wurden folgende Werte gefunden (s. Abb. 6):

		Aurodetoxin	Aurocuprodetoxin
Erfolg:	sehr gut	25 %	23 %
	gut	37,5 %	44,1 %
	gering	26,5 %	17,6 %
	unverändert	10,9 %	15,3 %

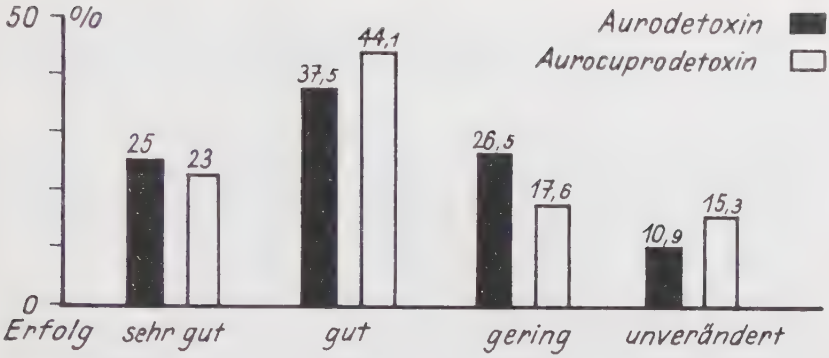

ABBILDUNG 6
Gegenüberstellung der Therapie-Ergebnisse von 64 Auro-Detoxin-Kuren und 39 Auro-Cupro-Detoxin-Kuren.

Bei der obigen Gegenüberstellung ist zu berücksichtigen, daß angesichts der relativ geringen Zahl der untersuchten Fälle (64:39) eine endgültige Aussage nicht möglich ist.
Unter 8 AU-BI-OL-Supp.-Kuren traten 2 sehr gute Erfolge, 5 mäßige Erfolge und in 1 Fall kein Erfolg ein. Auch hier ist die Anzahl der behandelten Fälle für Schlußfolgerungen zu gering.

Ergebnisse bei mehrfach durchgeführten Goldbehandlungen:
Von den 111 behandelten Patienten wurden bei 23 Patienten 2 Kuren durchgeführt. Bis zum Abschluß der vorliegenden Arbeit lagen noch keine Ergebnisse von Elektrophorese-Untersuchungen bei Patienten vor, die nach dem von *Happel*[57]) eingeführten Drei-Kuren-System behandelt worden waren. Die Beobachtungszeit bei den 23 mit 2 Kuren behandelten Patienten erstreckte sich auf 1—1½ Jahre. Es zeigten sich hierbei die folgenden Therapie-Ergebnisse:

4 Patienten = sehr guter Erfolg
14 Patienten = guter Erfolg
5 Patienten = mäßiger Erfolg

Vergleicht man die Ergebnisse der Patienten mit nur 1 und mit 2 Kuren, so zeigt sich, daß die Erfolge der letztgenannten Gruppe besser sind (s. Abb. 5 und Tab. 4). Das entspricht den Erfahrungen, die an unserer Klinik bei über 1000 (elektrophoretisch nicht untersuchten) Goldkuren gewonnen wurden.

Die elektrophoretisch untersuchten Fälle bestätigten im übrigen auch die Erfahrungen, daß bei mehrfach durchgeführten Goldkuren Exa-

cerbationen seltener auftreten und die Patienten tatsächlich jahrelang schubfrei bleiben können, wenn nicht gar eine völlige Ausheilung zu verzeichnen ist.

Die Nebenreaktionen, die in der Versuchsreihe beobachtet wurden, traten in 12 % der Fälle auf. Alle hatten eine Eosinophilie (zwischen 10 und 25 %), ein Exanthem wurde in 6 Fällen beobachtet. Dreimal trat eine kurzfristige Haematurie, zweimal eine Stomatitis und zweimal eine stärkere lymphoide Reaktion im Blutbild auf.

In 9 von 14 Fällen mit diesen Nebenreaktionen wurde die Kur abgebrochen. Von diesen 9 nicht ausreichend mit Gold behandelten Patienten zeigten 8 trotzdem gute — sogar sehr gute Erfolge.

Die klinische Besserung, zunächst sich zeigend in Zunahme der Beweglichkeit und auch im Rückgang der Beschwerden, ging der Besserung des Elektrophoresebildes im allgemeinen voraus. Bei den elektrophoretischen Verlaufsuntersuchungen zeigte sich häufig in der Mitte der Kuren bzw. teilweise bis zu deren Ende zunächst oft noch keine Änderung. In einzelnen Fällen kam es sogar zu einer Verschlechterung des Diagrammes. Die BSG stieg, wie wir das bei fast allen Goldkuren beobachteten, während der Kur zunächst an, ging jedoch nicht immer mit dem Elektrophoresebild parallel.

Als erster Ausdruck einer Besserung des Diagrammes war der Rückgang der Alphaglobulinvermehrung (vorwiegend $Alpha_2$) zu deuten. Viel später folgte dann die Verminderung der Gammaglobulinfraktion. Blieb bis zu einem halben Jahr nach Beginn der Goldkuren die Elektrophorese stark pathologisch, zeigte sich insbesondere ein Persistieren der Beta- und Gammaglobuline, so war der weitere klinische Verlauf im allgemeinen schlecht und der Patient sprach auch auf weitere Goldkuren nicht mehr günstig an.

Größere Versuchsreihen und entsprechend lange Beobachtungszeiten könnten — so darf man wohl aus den mitgeteilten Untersuchungsergebnissen folgern — vielleicht Aussagen in prognostischer Hinsicht bei primär chronischen Polyarthritikern ermöglichen.

Vergleicht man den Therapie-Erfolg mit den Ergebnissen der Elektrophorese-Untersuchungen und dem Verlauf der BSG, so ergibt sich, daß bei den sehr gut und gut beeinflußten Fällen die Elektrophorese sich schneller normalisiert als die BSG. Bei den ohne oder nur mit mäßigem Erfolg Behandelten zeigte die BSG noch größere Tendenz zur Normalisierung als die Elektrophorese (s. Tab. 4).

TABELLE 4
Gegenüberstellung der Therapieergebnisse zur Elektrophorese und BSG.

	Therapie-ergebnisse	sehr gut	gut	mäßig	kein Erfolg
	Patientenzahl	27	41	29	14
Elektrophorese:	normal geblieben	3	5	3	1
	normalisiert	17	20	1	1
	gebessert	5	11	7	1
	unverändert oder verschlechtert	2	5	18	11
BSG:	normal geblieben	2	1	1	1
	normalisiert	6	12	3	2
	gebessert	17	23	9	3
	unverändert oder verschlechtert	2	5	16	8

Die hohe Prozentzahl der Besserung bzw. Normalisierung des elektrophoretischen Eiweißbildes (Tab. 4) dürfte dadurch zu erklären sein, daß die Nachuntersuchungen der Patienten und die Schlußuntersuchungen der Elektrophorese zum größten Teil erst Monate nach Beginn der Goldkur vorgenommen wurden. Diese noch nach Monaten festgestellten Besserungen im Befinden der Patienten und die Normalisierung des Elektrophorese-Diagrammes dürften als klinischer bzw. als experimenteller Beweis für die protrahierte Goldwirkung anzusehen sein.

VI. Zusammenfassung

Es wird ein sozialer, geschichtlicher und ätiologisch-pathogenetischer Überblick über den Rheumatismus gegeben. Die Klinik und Therapie der primär chronischen Polythritis werden besprochen. Ausführlicher wird Stellung genommen zur Goldbehandlung, deren Indikation und Kontraindikation, sowie den möglichen Nebenwirkungen und deren Behandlung.

Insgesamt wurden 480 elektrophoretische Serumeiweißuntersuchungen bei chronischen Polyarthritikern vom Verf. durchgeführt.

Bei 216 untersuchten Patienten, die nach Aktivitätsgraden eingeteilt wurden, zeigte sich, daß in aktiver Krankheitsphase vorwiegend eine Alphaglobulinvermehrung (besonders $Alpha_2$) nachweisbar war, während in chronischen Stadien die Gammaglobuline vermehrt waren. Bei mehr subchronischen Formen fand sich eine Vermehrung der Alpha- und Gammaglobuline, in wenigen Fällen eine Erhöhung der Betaglobuline.

Bei 111 primär chronischen Polyarthritikern wurden während der Gold- und Goldkupfer-Kuren elektrophoretische Verlaufsuntersuchungen über einen längeren Zeitabschnitt durchgeführt. Das Patientengut wurde nach dem *Fähndrich*'schen Schema aufgeschlüsselt und der Therapie-Effekt der Gold- und Goldkupfer-Kuren erarbeitet. Es zeigte sich, daß unter der Goldbehandlung langanhaltende Remissionen bzw. Heilungen erzielt werden können. Auf Grund der elektrophoretischen Untersuchungsmethode konnte somit ein erneuter Beweis erbracht werden für die Wirksamkeit von Goldkuren bei der chronischen Polyarthritis.

Die Untersuchungen haben weiter ergeben, daß unter der Gold-Therapie die klinische Besserung oft der Normalisierung bzw. Besserung des Elektrophorese-Diagrammes vorausgeht. Letztere zeigte sich häufig erst nach Beendigung der Goldkur bei den Nachuntersuchungen.

Die Therapie-Ergebnisse wurden in einer Tabelle in Relation zu den Elektrophorese-Diagrammen und der BSG gesetzt.

Auf Grund der Untersuchungsergebnisse läßt sich folgern, daß elektrophoretische Eiweißuntersuchungen bei chronischer Polyarthritis als Erstuntersuchung zur Aktivitätsbestimmung und zur Gesamterfassung des Zustandsbildes von großem Wert sind.

Verlaufsuntersuchungen chronischer Polyarthritiker erscheinen angezeigt bei fraglichen Schubsituationen, sonstigen unklaren Fällen und bei Therapieresistenz. Routinemäßige elektrophoretische Verlaufsuntersuchungen chronischer Polyarthritiker haben insofern nur einen beschränkten Wert, als durch die Elektrophorese ein differenzierterer Einblick in die verschiedenen Fraktionskomplexe nicht möglich ist. Vielleicht wird mit den neueren serologischen Untersuchungen und der Immunelektrophorese dieses Ziel erreicht.

LITERATURVERZEICHNIS

1	Bauer, M.	in Hochrein, M.: Rheumatische Erkrankungen. G. Thieme, Stuttgart 1952
2	Bauer, M.	Z. Rheumaforschg. 10, 113, 1951
3	Böni, A.	in Lind: Die sozialmedizinische Seite des Rheumatismus (Vorträge der Deutsch. Gesellsch. f. Rheumaf. in Schlangenbad, Bad Nenndorf und Mölln 1953)
4	Bruck, M.	in Lind: Die sozialmedizinische Seite des Rheumatismus (Vorträge der Deutsch. Gesellsch. f. Rheumaf. in Schlangenbad, Bad Nenndorf und Mölln)
5	Comroe, B. J.	in Moll, W.: Klinische Rheumatologie. S. Karger, Basel 1958
6	Woolsey, T. D.	U.S. Publ. Health Service Report 67, VI, 505, 1952
7	Hollander, J. L.	Bull. rheumat. Dis. 2, 21, 1951
8	Moll, W.	Klinische Rheumatologie. S. Karger, Basel 1958
9	Bauer, M.	Z. Rheumaforschg. 10, 113, 1951
10	Hippokrates	Die Werke des Hippokrates. Hrsg. Kapferer, R., Stuttgart, Hippokrates-Verlag 1933—40
11	Galenus, C.	Opera omnia 20 vol. ed. Kuehn, 1821
12	Paracelsus	in Aschner, B.: Behandlung des Gelenkrheumatismus und verwandter Zustände. Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1949
13	Paré, A.	in Aschner, B.: Behandlung des Gelenkrheumatismus und verwandter Zustände. Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1949
14	Baillou, G.	Liber de rheumatismos et pleuritide dorsale. Quesuel, Paris 1642
15	Poterius (Pottier)	in Aschner: Behandlung des Gelenkrheumatismus und verwandter Zustände. Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1949
16	Jenner, Edw.	zit. bei Hedley: Am. J. publ. health, 28. 1. 1938, 165
17	Bouillaud, J. B.	Traité clinique du rheumatisme articulaire et de la loi de coincidence des inflammations du coeur avec cette maladie. Baillière, Paris 1840
18	Still, G. Fr.	Med. chirurg. Trans 80, 47, 1897
19	Strümpell, A.	Lehrb. spez. Path. u. Therap. d. Inn. Krankheiten. Bd. 2, 1884. Vogel, Leipzig
20	Marie, P.	Rev. Med. 18, 285, 1898
21	Bechterew, Wl.	Dt. Z. f. Nervenheilk. 11, 327, 1897
22	Poncet, A. et Léríche, R.	La tuberculose inflammatoire. Paris, 1902
23	Virchow, R.	Die Cellularpathologie. Berlin, Hirschwald II, 1858 XVI
24	Aschoff, L.	Verh. Dtsch. Path. Ges. 8, 46, 1904 Path. Anatomie, 8. Aufl., G. Fischer, Jena 1936 Z. Rheumaf. 3, 305, 1940
25	Geipel, P.	Dt. Arch. klin. Med. 85, 74, 1906 Münch. med. Wochenschr. 1907, 1057
26	Rössle, R.	Virchow's Archiv 288, 780, 1933 Wien. klin. Wschr. 1932, 20/21

27	Klinge, F.	Handb. spez. path. Anat. u. Histol. 9, 2 Springer, Berlin 1934 Beitr. path Anat. 83, 1929, 185 Z. Rheumaf. 6, 1943, 1 Klin. Wochenschr. 9, 1930, 586 Act. rheum. 8, 1936, 4 Münch. med. Wchschr. 90, 1943, 5 Der Rheumatismus, in: Ergebn. Path. 27, München 1933
28	Gräff, S.	Rheumatismus und rheumatische Erkrankungen. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1936
29	v. Albertini, A., und Grumbach, A.	Ergebn. allerg. Path. 33, 314, 1937 Schweiz. med Wschr. 68 1309, 1938
30	Randerath, E.	Allergische Pathogenese d. Arteriitis. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 359 ff, München, 1954
31	Weintraud, W.	in Kraus-Brugsch: Spez. Path. u. Therap. Bd. 2, 1929
32	Pässler, H.	Über Beziehungen septischer Krankheitszustände zur chronischen Infektion der Mundhöhle. Verh. Kongreß inn. Med., Bd. 26, 321, 1909 Über Herdinfektion. Verh. Kongr. inn. Med. Bd. 42, 381, 1930
33	Grumbach, A.	in Moll, W.: Klin. Rheumatologie. S. Karger, Basel 1958
34	Slauck, A.	Anleitung z. kl. Analyse d. inf. Rheumatismus. 3. Aufl., Steinkopf, Dresden und Leipzig, 1947
35	Selye, H.	Textbook of Endocrinologie. Montreal 1957 The Physiologie and Pathology of Exosure to Stress. Montreal 1950
	Selye, H., Sylvester, Hall a. Leblond	J. A. M. A. 24, 1944, 201
36	Hench, P. S., und Kendall, E. C.	Ann. rheum. Dis. 8/97, 1949
37	Selye, H.	British Med. J. 1950, 4667, 183
38	Hartmann, F.	Z. Rheumaf. 11, 331, 1951
39	Hartmann, F.	Z. Rheumaf. 14, 25, 1952
40	Kukowka, A.	Z. Rheumaf. 14, 24, 1955
41	Clewe, H.	Z. Rheumaf. 17, 350, 1958
42	Fähndrich, W. H.	Z. Rheumaf. 11, 36, 1952
43	Fellinger, K., und Schmid, J.	Klinik und Therapie d. chron. Gelenkreumat. Maudrich, Wien 1954
44	Gamp, A.	Z. Rheumaf. 16, 117, 1957
45	Böni, A.	Schweiz. med. Wschr. 81, J. 39, 1951, 937
46	Forestier, J.	Schweiz Rdsch. 42, 1953, 704
47	Schoen, R.	Med. Welt, 20 J. 44, 1951, 1389
48	Vaubel, E.	Dtsch. med. Wschr., 75, 48, 1950, 1631
49	Evers, A.	Med. Welt, 20, 42, 1951, 1312
50	Kempf, W.	Dtsch. med. Wschr., 75, 31/32, 1950, 1037
51	Sundelin, F.	Die Goldbehandl. d. chr. Arthritis unter bes. Berücksichtigung d. Komplikationen. Lund 1941

52	Kersley, G. D.	The Rheumatic Diseases. W. Heinemann, London 1945
53	Broglie, M.	Dtsch. med. Wschr. 79, 769, 1954
54	Gripwall	Acta Medica Scandinavica, Vol. LXXXIX fasc. VI, 1936
55	Voit, K., und Gamp, A.	Der Rheumatismus. Enke-Verlag, Stuttgart 1958
56	Umber, F.	Med. Welt 3, 633, 1929
	Umber, F, Störring, F. K., Stötter, E.	Therapie Gegenw. 76, 456, 1935
57	Happel, P., und Siegburg	Med. Welt 50, 1933, 1785
	Happel, P., und Meyer, W.	Die Medizin. 6, 175, 1953
58	Meyer, W.	Die Medizin. 9, 289, 1952
59	Chretien, J. A.	in Solganal (zur Goldtherapie Schering AG. Berlin)
60	Feldt	Dtsch. med. Wschr. 12, 549, 1913
61	Feldt und Spiess	Berl. klin. Wschr. 1915, 15
62	Møllgaard, H.	Chemotherapy of Tuberkulosis. Nyt. Nordisk forlag, Kjöbenhavn 1924
63	Landé, K.	Münch. med. Wschr. 1929, 1132
64	Pick, E.	Wien. klin. Wschr. 40, 1175, 1927
65	Forestier, J.	in Moll; W.: Klin. Rheumatologie. S. Karger Verlag, Basel 1958
66	Fehlow, W.	Münch. med. Wschr. 77, 2215, 1930
67	Slot, G., und Deville, P. M.	Lancet, 226, 73, 1934
68	Sabin und Warren	Science, 92, 535, 1940 J. Bact. 40, 823, 1950
69	Koppenhöfer	Beitr. klin. Tuberk. 86, 8, 549, 1935
70	Siegmund	in Solganal (zur Goldtherapie, Schering AG Berlin)
71	Roskam, v. Cauwendberge und Viers	Fortschr. d. Medizin 16, 428, 1956
72	Weeg, W.	Arzneimittelforschung 529, 1955
73	Spiegl, F. V.	Med. Klinik 49, 1373-76, 1954
74	Fleischmann, R.	Die Pharmazie 6, 241, 1948
75	Moll, W.	Klin. Rheumatologie. S. Karger Verlag, Basel 1958
76	Grassmann, W., und Hannig, K., und Knedel, M.	Dtsch. med. Wschr. 76, 333, 1951
77	Kukowka, A.	Z. Rheumaf. 14, 24, 1955
78	Hartmann, F.	Dtsch. med. J. 5, 321, 1954
79	Schmid, J.	in Fellinger, K. und J. Schmid: Klinik und Therapie des chronischen Gelenkrheumatismus. 332, Wien 1954
80	Fähndrich, W. H.	Z. Rheumaf. 11, 50, 1952

LEBENSLAUF

Ich, Edit *Krüger*, am 15. 12. 1913 in Pribbernow, Kreis Cammin in Pommern, geboren, besuchte 2 Jahre die dortige Grundschule, dann die Internatsschule des Stiftes Salem in Stettin und verließ 1931 die Kaiserin - Auguste - Viktoria - Schule Stettin mit der Primareife. Ich arbeitete im Haushalt der Eltern, erlernte die Krankenpflege und wurde im Lettehaus Berlin zur medizinisch-technischen Assistentin ausgebildet. In diesem Beruf arbeitete ich zunächst in Magdeburg und mit Beginn des zweiten Weltkrieges bei einer Armee-Sanitäts-Abteilung. Meine Ehe, die im August 1939 geschlossen wurde, ist 1941 wieder geschieden worden. Auf Wunsch wurde ich Ende 1941 zu Studiumszwecken aus der Wehrmacht entlassen, bestand 1944 an der Abendoberschule in Göttingen die Reifeprüfung und studierte dort von Herbst 1944 bis 1950 Medizin. Mit Wirkung vom 10. 7. 1950 legte ich an der Georg-August-Universität, Göttingen, das medizinische Staatsexamen mit der Note „gut" ab. Anschließend — vom 1. 11. 1950 bis 30. 11. 1958 — arbeitete ich auf der Inneren, Chirurgischen und Pädiatrischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Eilbek in Hamburg und erhielt am 22. 9. 1958 die Facharztanerkennung für Kinderkrankheiten. Seit dem 1. 12. 1958 bin ich als Schulärztin im Gesundheitsamt Hamburg tätig.